

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**ROMULO MOURA JORGE**

**USO DE BAIXA DOSE DE CETAMINA (+) NO PÓS-OPERATÓRIO DE  
ARTRODESE LOMBAR**

**CURITIBA**

**2017**

ROMULO MOURA JORGE

USO DE BAIXA DOSE DE CETAMINA (+) NO PÓS-OPERATÓRIO DE  
ARTRODESE LOMBAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito para a obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Bernardo Tenório

CURITIBA

2017



MINISTERIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRURGICA  
NÍVEIS MESTRADO E DOUTORADO

Ata do julgamento da 436ª Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, referente ao aluno **ROMULO NOVOCHADLO DE MOURA JORGE** com o trabalho intitulado **USO DE BAIXA DOSE DE CETAMIN (+) NO PÓS OPERATÓRIO DE ARTRODESE LOMBAR**. Área de Concentração Clínica Cirúrgica. Linha de Pesquisa: Dor e Recuperação Pós-Operatória, tendo como orientador o Professor Doutor **Sergio Bernardo Tenório**.

As sete horas e trinta minutos do dia sete de julho de dois mil e dezessete, no auditório da CAD — sala 701 — 7º andar do prédio central do Hospital de Clínicas, reuniu-se, em sessão pública, a Banca Examinadora de Avaliação composta pelos seguintes doutores: Flamarion dos Santos Batista, Rohnelt Machado de Oliveira e Luiz Antonio Munhoz da Cunha, sendo este último presidente da banca. Aberta a sessão, foi apresentada pelo Professor Doutor Jorge Eduardo Fouto Matias, Coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Banca Examinadora de Avaliação convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Banca Examinadora. Obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a banca examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavratura do Parecer Conjunto. O candidato foi considerado **APROVADO** considerando-se os parâmetros vigentes estabelecidos pelo programa e regidos pela legislação pertinente da instituição. Voltando à sala de sessão, o Senhor Presidente da Banca Examinadora leu os conceitos do Parecer Conjunto e deu por encerrada a sessão. E para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata, que será assinada pelos seguintes membros.

Flamarion dos Santos Batista

Rohnelt Machado de Oliveira

Luiz Antonio Munhoz da Cunha

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me abençoar mais do que eu mereço;

Aos meus pais, Laudelino e Cleide, a quem devo tudo o que tenho;

À minha esposa, Sara, e à minha filha Khalise, que são a razão da minha vida e do meu trabalho;

A meus professores que me ensinaram e participaram da minha formação como médico e pessoa;

À Universidade Federal do Paraná, por todo meu conhecimento médico na graduação e agora na pós-graduação.

“Como é feliz o homem que acha a  
sabedoria e que obtém o entendimento,  
pois a sabedoria é muito mais proveitosa  
do que a prata e rende mais do que ouro.”  
(Provérbios, 3:13-14)

## RESUMO

**Introdução:** A utilização de cetamina e de seus isômeros em baixas doses apresenta perspectivas promissoras em anestesia e na analgesia pós-operatória.

**Objetivo:** Avaliar o efeito analgésico, poupador de opioide e a ocorrência de efeitos colaterais do uso de baixas doses de cetamina S (+) no pós-operatório de artrodese

coluna lombar. **Materiais e Métodos:** Houve dois grupos de estudo – o grupo 1 recebeu analgesia regular para pós-operatório de artrodese lombar e o grupo 2 recebeu a mesma medicação acrescida da infusão de cetamina S (+), 0,5 mg/kg/min, nas primeiras 48 horas.

**Resultados:** Cinquenta e um (51) pacientes completaram o estudo (26 no grupo 1 e 25 no grupo no 2). Não houve diferença em relação à ocorrência de efeitos colaterais. A quantidade média de morfina utilizada foi 26.8 no grupo 1 e 25.9 no grupo 2 ( $P>0.05$ ). O valor médio da Escala Visual Analógica (EVA) foi de 4.1 no grupo 1 e 3.2 no grupo 2. **Conclusão:** O uso de baixas doses de cetamina S (+) no pós-operatório de artrodese de coluna lombar promove melhora da analgesia sem aumentar a incidência de efeitos adversos.

**Palavras-Chave:** Baixa dose Cetamina S(+). Artrodese lombar. Analgesia Pós-Operatória

## ABSTRACT

**Introduction:** Low doses of ketamine or isomers are promising possibilities for anesthesia and postoperative analgesia. **Objectives:** The aim of this study is to demonstrate the analgesic efficacy, opioid-sparing effect and occurrence of side effect of low dose ketamine (+) in patients undergoing lumbar arthrodesis. **Material and Method:** There was two groups, group 1 received regular analgesia, group 2 received regular analgesia plus IV ketamine S(+) infusion (0,5mg/kg/min) in the first 48 hours postoperatively. **Results:** Fifty-one patients completed the study (25 ketamine group, 26 control group). No difference in side effects was noted between the groups. Patients in ketamine group received at median 25.9 mg IV morphine versus 26.8 in control group ( $P > 0.05$ ). Pain report in Visual Analogue Scale was 3.2 in ketamine group and 4.1 in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The addition of IV low dose ketamine S(+) infusion regimen improve postoperative analgesia without increase of side effects.

**Keywords:** Low dose Ketamine (+). Lumbar Arthrodesis. Postoperative Analgesia.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - RESULTADOS DA IDADE NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DE CETAMIN.....	13
TABELA 2 - RESULTADO DE DISTRIBUIÇÃO DE GÊNEROS NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DE CETAMIN.....	14
TABELA 3 - RESULTADO DE DISTRIBUIÇÃO DE CLASSIFICAÇÃO DE ARTRODESE NOS DOIS GRUPOS.....	14
TABELA 4 - RESULTADOS DA DOSAGEM DE MORFINA IGUAL NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DE CETAMIN .....	15
TABELA 5 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE EVA.....	15
TABELA 6 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE EVA.....	16



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
3.1	ÉTICA DE PESQUISA.....	11
3.2	SELEÇÃO DE PACIENTES .....	11
3.3	PEROPERATÓRIO .....	11
3.4	PÓS-OPERATÓRIO.....	11
3.5	COLETA DE DADOS .....	12
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
4.1	IDADE .....	13
4.2	SEXO .....	13
4.3	TIPO DE CIRURGIA .....	14
4.4	MORFINA UTILIZADA (mg) .....	14
4.5	EVA.....	15
4.6	EFEITOS ADVERSOS .....	16
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>19</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A cetamina é um antagonista não competitivo da N-methyl-D-aspartate (NMDA), desenvolvida em 1962 pela Parke-Davis, e usada primeiramente em 1965 para soldados americanos submetidos a cirurgias de emergência na Guerra do Vietnã (MERCER, 2009); no entanto, em decorrência de frequentes efeitos colaterais, seu uso foi praticamente abandonado (ANNETTA et al., 2005).

A identificação do receptor NMDA e o seu papel na percepção da dor levou a um novo interesse na cetamina e seu papel adjuvante no tratamento da dor (FOSTER; FAGG, 1987; WOOLF; THOMPSON, 1991; SCHMID; SANDLER; KATZ, 1999). Ademais, a disponibilidade do isômero cetamina S(+), que causa menos efeitos adversos, deu novo alento ao estudo da droga (LUFT; MENDES, 2005).

Estudos experimentais demonstraram que uma dose subanestésica de cetamina previne a sensibilização no sistema nervoso central, bloqueia o fenômeno de potencialização da dor e acarreta uma diminuição da tolerância ao opioide (LEUNG, 2001; HOUGHTON; PARSONS; HEADLEY, 2001).

Outras vantagens estudadas da cetamina foram a sua segurança em pequenas doses e o sinergismo que apresenta com a morfina, levando a uma possível diminuição do seu consumo no pós-operatório (SVETICIC; EICHENBERGER; CURATOLO, 2005; PELISSIER et al., 2003; BELL et al., 2005). Da mesma forma, já foram relatadas: melhora do humor no pós-operatório, recuperação mais rápida das funções cognitivas e menos dor em médio prazo após a cirurgia. (KUDOH et al., 2002; KOCK, 2011).

Contudo, suas indicações não são precisas, pois, aparentemente, apresenta melhores resultados em cirurgias de grande porte que necessitam elevado consumo de opioide no pós-operatório (LASKOWSKI et al., 2011). Também não há precisão na dose utilizada, variando de 0,1mg/kg/h a 0,5mg/kg/h (ABRISHAMKAR et al., 2012).

Atualmente, existem alguns questionamentos com relação à cetamina no pós-operatório: se doses maiores podem ser usadas para melhorar a analgesia, a possibilidade de uso do seu isômero (S+) e quais os efeitos da medicação em longo prazo (MEEKS, 2011; VADIVELU et al., 2016).

## **2 OBJETIVO**

Avaliar o efeito analgésico, poupador de opioide e a ocorrência de efeitos colaterais do uso de baixas doses de cetamina S (+) no pós-operatório de artrodese de coluna lombar.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 ÉTICA DE PESQUISA**

O protocolo do estudo foi previamente submetido e aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital do Trabalhador SES/PR. CAAE: 40738215.8.0000.5225.

#### **3.2 SELEÇÃO DE PACIENTES**

Os critérios de inclusão foram: pacientes submetidos à artrodese de coluna lombar via posterior, com parafuso pelicular, de um ou dois níveis, por doenças degenerativas.

Os critérios de exclusão foram: idade menor de 18 e maior de 75 anos, reoperação, uso crônico de opioide, alcoolismo, insuficiência hepática, insuficiência renal e gravidez. Também foram excluídos os pacientes com complicações peroperatórias – lesão dura-máter, lesão de raiz nervosa, sangramento que necessitasse de transfusão – e os que apresentaram temperatura maior que 37.8° C no pós-operatório.

Todos os pacientes foram operados pelo mesmo cirurgião no Hospital São Lucas de Campo Largo, entre os meses de julho e dezembro de 2015.

#### **3.3 PEROPERATÓRIO**

Os pacientes foram submetidos à anestesia geral com as seguintes medicações: midazolam (3,0 a 5,0mg), citrato de fentanila (3 a 5 µg.kg-1), propofol (2,5 a 3,0 mg.kg-1), dibesilato de cisatracurium na indução (0,5mg.kg-1), e isoflurano (1.0 a 1.5%). Também foram utilizadas as seguintes medicações: cefazolina (1g), metoclopramida e cloridrato de etilefrina, caso houvesse queda de pressão.

#### **3.4 PÓS-OPERATÓRIO**

No pós-operatório os pacientes foram divididos em dois grupos aleatoriamente. No grupo 1, os pacientes receberam como medicação analgésica

cetoprofeno 100mg IV 12/12h e sulfato de morfina 2mg IV 4/4h, podendo ser acrescida uma dose a cada 5 min, caso o paciente solicitasse, com uma dose teto de 10mg a cada 4h.

Também foram introduzidas as medicações cefazolina 1g IV 8/8h, midazolam 15mg VO às 22h e metoclopramida 10mg IV a cada 8h no primeiro dia pós-operatório; e, se ocorresse náusea/êmetose no segundo dia.

No grupo 2, foram usadas as mesmas medicações do grupo 1, acrescidas de cetamina (0,5 mg/kg/h) IV, controlada por bomba infusão por 48h.

### 3.5 COLETA DE DADOS

Foi avaliada quantitativamente, nos grupos 1 e 2, a morfina requisitada nas primeiras 48 horas e, qualitativamente, a dor, de acordo com escala visual analógica (EVA) nas 8 horas, 16, 24, 32, 40 e 48 horas pós-operatórias. Também foi observada a ocorrência dos seguintes efeitos colaterais: náusea/êmetose, prurido, sedação, alucinação, disforia e distúrbio de visão.

## 4 RESULTADOS

Para descrição das variáveis quantitativas, foram consideradas as estatísticas de média, valor mínimo, 1º quartil, mediana, 3º quartil, valor máximo e desvio padrão. Para sumarização das variáveis qualitativas, foram consideradas frequências e percentuais. A comparação dos grupos definidos pelo uso ou não de cetamina, em relação às variáveis quantitativas, foi realizada considerando-se os testes t-Student para amostras independentes e o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para avaliação da associação do uso ou não de cetamina, com variáveis qualitativas, foi considerado o teste de Qui-Quadrado. Para avaliação da condição de normalidade das variáveis quantitativas, foi considerado o teste de Jarque-Bera. Valores de “p” menores do que 0,05 indicaram significância estatística.

Avaliação da homogeneidade dos grupos com relação à:

### 4.1 IDADE

Testou-se a hipótese nula de média de idade igual nos dois grupos versus a hipótese alternativa de médias diferentes. Na TABELA 1, são apresentadas as estatísticas descritivas de idade nos dois grupos definidos pelo uso de cetamina bem como o valor de “p” do teste estatístico.

TABELA 1 - RESULTADOS DA IDADE NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DA CETAMINA

Uso de cetamina	n	Média	Mínimo	1ª Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Desv Pad	Valor de p*
Não	26	45,1	27	38,3	43,5	52,8	67	9,6	0,630
Sim	25	43,9	29	38,0	41,0	49,0	64	8,5	

Fonte: O autor (2017).

Nota: (\*) Teste t de Student para amostras independentes;  $p < 0,05$ .

### 4.2 SEXO

Testou-se a hipótese nula de mesma distribuição de gêneros nos dois grupos definidos pelo uso de cetamina *versus* a hipótese alternativa de distribuições diferentes. Na TABELA 2, são apresentados os resultados obtidos no estudo bem como o valor de “p” do teste estatístico.

TABELA 2 - RESULTADO DE DISTRIBUIÇÃO DE GÊNEROS NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DA CETAMINA

Gênero	Uso cetamina	
	Não	Sim
Feminino	11 42,3%	11 44,0%
Masculino	15 57,7%	14 56,0%
Total	26	25
Valor de “p”:	0,903	

Fonte: O autor (2017).

#### 4.3 TIPO DE CIRURGIA

Testou-se a hipótese nula de mesma distribuição de classificação de artrodese nos dois grupos definidos pelo uso de cetamina *versus* a hipótese alternativa de distribuições diferentes. Na TABELA 3, são apresentados os resultados obtidos no estudo bem como o valor de “p” do teste estatístico.

TABELA 3 - RESULTADO DE DISTRIBUIÇÃO DE CLASSIFICAÇÃO DE ARTRODESE NOS DOIS GRUPOS

Artrodese	Uso cetamina	
	Não	Sim
1 nível	17 65,4%	16 64,0%
2 níveis	9 34,6%	9 36,0%
Total	26	25
Valor de “p”:	0,918	

Fonte: O autor (2017).

#### 4.4 MORFINA UTILIZADA (mg)

Testou-se a hipótese nula de dosagem de morfina igual nos dois grupos definidos pelo uso de cetamina *versus* a hipótese alternativa de dosagens diferentes. Na TABELA 4, são apresentadas as estatísticas descritivas de dosagem de morfina nos dois grupos bem como o valor de “p” do teste estatístico.

TABELA 4 - RESULTADOS DA DOSAGEM DE MORFINA IGUAL NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DE CETAMINA

Uso de cetamina	n	Média	Mínimo	1ª Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Desv Pad	Valor de p*
Não	26	26,8	24	24,0	24,0	29,5	36	4,0	0,553
Sim	25	25,9	24	24,0	24,0	28,0	34	2,9	

Fonte: O autor (2017).

Nota: (\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ .

#### 4.5 EVA

Testou-se a hipótese nula de resultado da avaliação de EVA igual nos dois grupos definidos pelo uso de cetamina *versus* a hipótese alternativa de avaliações de EVA diferentes. Na TABELA 5 são apresentadas as estatísticas descritivas da avaliação de EVA nos dois grupos bem como o valor de “p” do teste estatístico.

TABELA 5 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE EVA

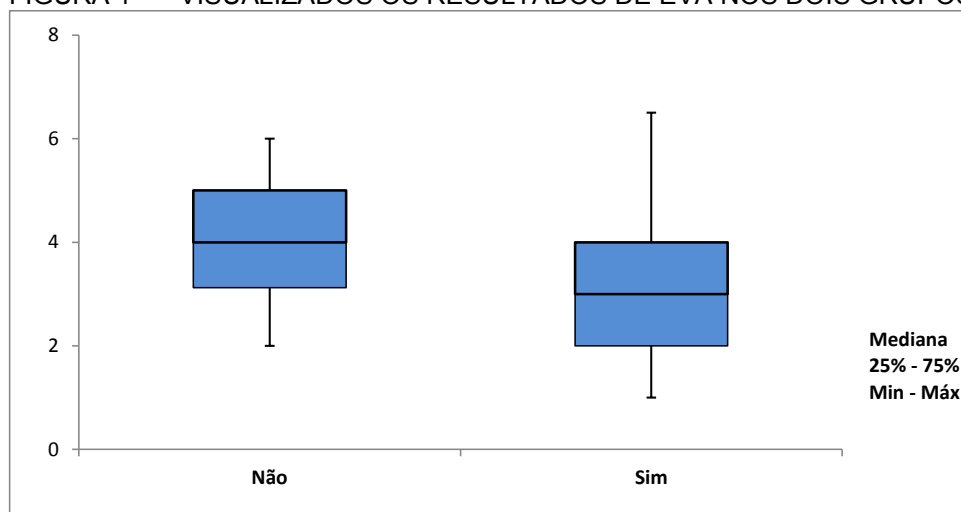
Uso de cetamina	n	Média	Mínimo	1ª Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Desv Pad	Valor de p*
Não	26	4,1	2	3,1	4,0	5,0	6	1,1	0,014
Sim	25	3,2	1	2,0	3,0	4,0	6,5	1,4	

Fonte: O autor (2017).

Nota: (\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ .

Na FIGURA 1 podem ser visualizados os resultados de EVA nos dois grupos considerados no estudo.

FIGURA 1 - VISUALIZADOS OS RESULTADOS DE EVA NOS DOIS GRUPOS



Fonte: O autor (2017).



#### 4.6 EFEITOS ADVERSOS

Testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de presença de efeito adverso em casos com uso de cetamina é igual à probabilidade de presença de efeito adverso em casos sem o uso de cetamina *versus* a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Na TABELA 6, abaixo, são apresentados os resultados obtidos no estudo bem como o valor de “p” do teste estatístico.

TABELA 6 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE EVA

Efeitos Adversos	Uso cetamin	
	Não	Sim
Não	22 84,6%	21 84,0%
Sim	4 15,4%	4 16,0%
Total	26	25
Valor de “p”:	0,952	

Fonte: O autor (2017).

## 5 DISCUSSÃO

O tratamento adequado da dor pós-operatória, além de estar relacionado com menor sofrimento e maior satisfação do paciente, possibilita um menor tempo de internação hospitalar, prevenção de complicações relacionadas à imobilidade, redução de custos, retorno mais rápido às funções laborais e prevenção de dor crônica pós-operatória (KEHLET; HOLTE, 2001).

Um dos princípios do controle farmacológico da dor é o uso de analgesia multimodal que consiste na associação de fármacos analgésicos com mecanismos de ação diferentes, permitindo usar doses menores a fim de obter controle da dor com mínimo efeito adverso (KURD et al., 2017).

Diversas drogas já foram estudadas como coadjuvante na analgesia, como a adenosine, droperidol, magnésio, pregabalina/gabapentina, lidocaína e amantadine; porém, a que apresenta mais estudos é a cetamina (FUKUNAGA; ALEXANDER; STARK, 2003; YAMAMOTO et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2013; YU et al., 2014; COUCEIRO et al., 2014; BUJAK-GI et al., 2012; RADVANSKY et al., 2015).

A cetamina possui um mecanismo de ação amplo e complexo, incluindo receptores no sistema nervoso central e periférico da N-methyl-D-aspartate (NMDA), ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA), ácido gama aminobutírico (GABA) e sistema glutamato/NO/GMPc. Também foi demonstrado que essa substância inibe a recaptação de serotonina e dopamina, ação nos receptores opioide  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ , além de ação anti-inflamatória (GRATHWOHL, 2011; MAZAR et al., 2005).

A cetamina comercialmente utilizada é uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos (enantiômeros), o S(+) e o R(-), associada aos conservantes cloretos de benzetônio e ao clorbutanol (LUFT; MENDES, 2005).

Esses isômeros possuem propriedades farmacológicas diferentes: estudos demonstraram que o isômero (+) é aproximadamente três vezes mais potente como anestésico, duas a quatro vezes mais potente como analgésico, além de causar menos efeitos alucinogenos quando comparado à forma (-) isomérica e à formulação racêmica (LAURETTI et al., 2000). Apesar das aparentes vantagens, raros estudos empregam o isômero (+) em estudos clínicos (LACOSTE et al., 2014).

Os artigos que relatam uso de cetamina como coadjuvante no tratamento da dor pós-operatória em cirurgias de artrodese lombar também são escassos, apresentando heterogeneidade de métodos e resultados distintos (SUBRAMANIAM et al., 2011; SONG et al., 2013; M-URBAn et al., 2008; KIM et al., 2013).

Comparando com outros estudos similares (LACOSTE et al., 2014), este trabalho utilizou uma dose relativamente alta de cetamina (0,5 mg/kg/h); no entanto, não apresentou nenhum caso de efeito colateral relacionado a seu uso assim como não houve aumento de efeitos adversos relacionados à morfina. Os autores acreditam que isso se deve ao fato de ter sido utilizado o isômero (+) no estudo. Já quanto ao fato de apresentar uma melhora da analgesia, sem haver diminuição no consumo de morfina, é um resultado incomum nos artigos semelhantes, visto que a maioria dos estudos relata uma diminuição do consumo de morfina e alguns relatam melhora da dor (LACOSTE et al., 2014).

## **6 CONCLUSÃO**

Como conclusão, o estudo demonstra que o uso de 0,5 mg/kg/h no pós-operatório de artrodese lombar promove melhora da analgesia sem aumentar a incidência de efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

ABRISHAMKAR, S. et al. Analgesic Effects of Ketamine Infusion on Postoperative Pain after Fusion and Instrumentation of The Lumbar Spine: a Prospective Randomized Clinical Trial. **Med Arh.**, v.66, n.2, p.:107-110, 2012.

ANNETTA, M. et al. Ketamine: New Indications for an Old Drug. **Current Drug Targets**, v.6, p.789-794, 2005.

BELL R. et al. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review. **Acta Anaesthesiol Scand.**, v.49, p.1405-1428, 2005.

BUJAK-GI, Z. B. et al. Beneficial effect of amantadine on postoperative pain reduction and consumption of morphine in patients subjected to elective spine surgery. **Pain Med.**, v.13, n.3, p.:459-465, 2012.

COUCEIRO, T. et al. Intravenous lidocaine to treat postoperative pain. **Rev Dor.** v.15, n.1, p.55-60, 2014.

FOSTER, A.C.; FAGG, G.E. Neurobiology. Taking apart NMDA receptors. **Nature**, v.329, p.395-396, 1987.

FUKUNAGA, A.F.; ALEXANDER, G.E.; STARK, C.W. Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanyl infusions in patients undergoing major surgical procedures. **Pain**, v.101, p.129-138, 2003.

GRATHWOHL, K.W. Does Ketamine Improve Postoperative Analgesia? More Questions than Answers. **Pain Medicine**, v.12, p.1135-1136, 2011.

HOUGHTON, A.K.; PARSONS, C.G.; HEADLEY, P.M. Mrz 2/579, a fast kinetic NMDA channel blocker, reduces the development of morphine tolerance in awake rats. **Pain**, v.91, p.201-207, 2001.

KEHLET, H.; HOLTE, K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. **Br J Anaesth.**, v.87, n.1, p.62-72, 2001.

KIM, N.H. et al. Opioid sparing effect of low dose ketamine in patients with intravenous patient-controlled analgesia using fentanyl after lumbar spinal fusion surgery. **Korean J Anesthesiol.**, 64, n.6, p.524-528, 2013.

KOCK. M.; LAVAND'HOMME, P.; WATERLOOS, H. Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? **Pain**, v.92, p. 373-380, 2001.

KUDOH, A. et al. Small-Dose Ketamine Improves the Postoperative State of Depressed Patients. **Anesth Analg.**, v.95, p.114-118, 2002.

KURD, M.F. et al. The Role of Multimodal Analgesia in Spine Surgery. **J Am Acad Orthop Surg.**, v.25, p.260-268, 2007.

LACOSTE, J.J. et al. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. **Pain Medicine**, v.16, n.2, p. 383-403, 2014.

LASKOWSKI K. et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. **Can J Anesth.**,v.58, p.911-923, 2011.

LAURETTI, G.R. et al. Avaliação Clínica dos Efeitos Hemodinâmicos, Analgésicos, Psicodélicos e do Bloqueio Neuromuscular da Cetamina Racêmica e de seu S(+) Isômero. **Rev Bras Anesthesiol.**, v. 50, n.5, p.357-362, 2000.

LEUNG, A.et al. Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. **Pain**, v. 91, p.177-187, 2001.

LUFT, A.; MENDES, F. S(+) Cetamina em Baixas Doses: Atualização. **Rev Bras Anesthesiol.**, v.55, n.4, p.460-469, 2005.

MAZAR J. et al. Involvement of adenosine in the anti-inflammatory action of ketamine. **J Anesthesiol.**, v.102, p.1174-1181, 2005.

MEEKS, M. Does Ketamine Improve Postoperative Analgesia? More Questions than Answers. **Pain Medicine**, v.12, p.1135-1136, 2011.

MERCER, S.J. The Drug of War: a historical review of the use of Ketamine in military conflicts. **J R Nav Med Serv.**,v. 95, n.3, p.145-150, 2009.

M-URBAN, M.K. et al. Ketamine as an Adjunct to Postoperative Pain Management in Opioid Tolerant Patients after Spinal Fusions: A Prospective Randomized Trial. **HSS J.**, v.4, p.1, p.62-65, 2008.

OLIVEIRA, G.S.J. et al. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Anesthesiology**, v.119, n.1, p.178-190, 2003.

PELISSIER, T.et al. Antinociceptive interactions of ketamine with morphine or methadone in mononeuropathic rats. **Eur J Pharmacol.**, v.477, p.23-28, 2003.

RADVANSKY, B.M. et al. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. **Biomed Res Int.**, v. 2015 (2015), 749837.

SCHMID, R.L.; SANDLER, A.N.; KATZ, J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. **Pain**, v.82, p.121-125, 1999.

SONG, J.W. et al. Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. **Br J Anaesth.**, v.111, n.4, p.630-635, 2013.

SUBRAMANIAM, K. et al. Intra-and postoperative very low dose intravenous ketamine infusion does not increase pain relief after major spine surgery in patients with preoperative narcotic analgesic intake. **Pain Med.**, v.12, n.8, p.1276-1283, 2011.

SVETICIC, G.; EICHENBERGER, U.; CURATOLO, M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient-controlled analgesia. **Acta Anaesthesiol Scand.**, v.49, p.870-875, 2005.

VADIVELU N. et al. Role of ketamine for analgesia in adults and children. **J Anaesthesiol Clin Pharmacol.**, v.32, n.3, p.298-306, 2016.

WOOLF, C.J.; THOMPSON, S.W. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-d-aspartate acid receptor activation: implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. **Pain**, v.44, p.293-299, 1991.

YAMAMOTO S. et al. Preoperative droperidol improved postoperative pain relief in patients undergoing rotator-cuff repair during general anesthesia using intravenous morphine. **J Clin Anesth.**, v.5, p.525-529, 2003.

YU, L. et al. Gabapentin and Pregabalin in the Management of Postoperative Pain after Lumbar Spinal Surgery. **Spine (Phila Pa 1976)**, v.39, n.6, p.E363-E368, 2014.